

Acta Medica Okayama

Volume 2, Issue 4

1930

Article 5

DEZEMBER 1931

Über den Einfluss der Tusche und des Toluylendiamins auf die Glykogenbidung der Leber durch Gallensaure

Sei Fuzita*

*Okayama University,

Copyright ©1999 OKAYAMA UNIVERSITY MEDICAL SCHOOL. All rights reserved.

Über den Einfluss der Tusche und des Toluylendiamins auf die Glykogenbildung der Leber durch Gallensaure*

Sei Fuzita

Abstract

1. Die die Glykogenbildung fordernde Eigenschaft der Gallensaure wird durch Zufuhr einer kleineren Menge von Toluylendiamin etwas gesteigert. 2. Die die Glykogenbildung der Leber fdrdernde Eigenschaft der Gallensaure wird durch Zufuhr von Tusche und einer grosseren Menge von Toluylendialmin herabgesetzt. Diese Herabsetzung scheint mir auf der mangelnden Gallensaurebildung in der Leber zu beruhen. Die retikuloendothelialen Zellen in der Leber stehen mit der die Glykogenbildung fbrdernden Eigenschaft der Gallensaure somit in engem Zusammenhange.

Aus dem Physiologisch-chemischen Institut Okayama.
(Vorstand: Prof. Dr. T. Shimizu.)

Über den Einfluss der Tusche und des Toluylendiamins auf die Glykogenbildung der Leber durch Gallensäure.

Von

Sei Fuzita.

Eingegangen am 30. März, 1931.

Das retikuloendotheliale System steht bekanntlich in naher Beziehung zum Stoffwechsel des Organismus. Die Beziehung dieses Systemes zum Fett-, Kohlehydrat-, Eisen- und Kalziumstoffwechsel wurde schon von vielen Autoren untersucht. Nach *Amako*, *Iwasawa* und *Okamoto* (1926/27) wird die Glykogenbildung der Leber aus dem zugeführten Traubenzucker beim hungernden Hunde durch Blockierung des retikuloendothelialen Systemes mit Tusche vor und nach der Milzexstirpation gestört. Nach *Noma* (1926) spielt das retikuloendotheliale System an normal gefütterten Kaninchen nicht nur für die Glykogenbildung, sondern auch für die Glykogenspaltung in der Leber eine gewisse Rolle. *Kato* hat bereits (1923/24) darauf hingewiesen, dass die Zufuhr der Tusche oder des Toluylendiamins die Funktion des retikuloendothelialen Systemes beeinflusst, indem die künstlich durch Zufuhr des Traubenzuckers erzeugte Hyperglykämie des normalen Kaninchens dadurch verstärkt und verlängert wird. Dabei hat er weiter beobachtet, dass das Toluylendiamin das retikuloendotheliale System reizt, indem Hyperglykämie dadurch erzeugt wird. Es ist also sicher, dass das retikuloendotheliale System zum Kohlehydratstoffwechsel bzw. zur Glykogenbildung und Glykogenspaltung in inniger Beziehung steht und durch Zufuhr der Tusche oder des Toluylendiamins funktionell blockiert wird.

Durch die Untersuchung von *Misaki* (1927), *Fuzita* (1931), *Okamura* (1931) und *Chikamori* (1930) wurde festgestellt, dass die Glykogenbildung in der Leber durch Gallensäurezufuhr stark gefördert wird. Andererseits hat *Yonemura* (1927) den Einfluss der Tuschezufuhr auf die Gallensäurebildung der Leber beim Hunde beobachtet und gefunden, dass die Gallensäurebildung im Hundeorganismus bei der sogenannten Vitalfärbung stark herabgesetzt wird und dass diese Herabsetzung nicht über 24 Stunden dauert. Auf Grund der Daten hat er geschlossen, dass die Retikuloendothelien bei Gallensäurebildung eine wichtige Rolle spielen.

Auf Grund der oben erwähnten Daten habe ich den Einfluss der Tusche und des Toluylendiamins auf die Glykogenbildung der Leber durch Gallensäure beobachtet, einerseits um zu sehen, ob bei der durch Blockierung des retikuloendothelialen Systemes mit Tusche oder Toluylendiamin herabgesetzten Gallensäurebildung durch Wiedierzufuhr der Gallensäure die Glykogenbildung der Leber erneut hergestellt werden kann, und andererseits um das Verhältnis der Glykogenbildung der Leber durch Gallensäure zur Funktion des retikuloendothelialen Systemes klarzustellen.

Experimenteller Teil.

Methodik.

Zum Versuche wurden kräftig genährte Kaninchen verwendet, die wenigstens einige Wochen lang mit Okara gezüchtet worden waren. Die Kaninchen wurden zuerst 4 Tage lang hungrig gehalten, damit die Leber einigermaßen glykogenfrei werden konnte. Dann wurde die Galaktose je 3 g pro Kg Körpergewicht, ohne oder mit 0.3 g Natriumcholat pro Kg Körpergewicht an die Kaninchen verfüttert. Nach Ablauf von 3 Stunden wurden die Kaninchen unter Verblutung getötet, die Leber wurde schnell herausgeholt und gewogen.

Das Glykogen der Leber wurde nach *Iwasaki* und *Mori* (1926) in Zucker verwandelt, der nach *Bertrand* bestimmt und als Glykogen in Rechnung gebracht wurde (Kontrolle).

Sofort nach der peroralen Zufuhr von Zucker mit oder ohne Cholsäure wurde den Kaninchen 2 cc einer 1%igen wässrigen Toluylendiaminlösung pro Kg Körpergewicht nur einmal subkutan verabreicht. Das andere Mal wurden 3 cc einer 1%igen wässrigen Toluylendiaminlösung oder 10 cc einer 20%igen Tuschelösung in physiologischer Kochsalzlösung pro Kg Körpergewicht sofort und nachher je eine Stunde alle 3 mal, im ersteren Falle subkutan, im letzteren intravenös verabreicht.

Diese mit Toluylendiamin oder Tusche behandelten Kaninchen wurden nach Ablauf von 3 Stunden nach Zufuhr von Zuckers mit oder ohne Cholsäure genau wie bei der Kontrolle behandelt. Der Glykogengehalt der Leber von den oben behandelten Tieren wurde miteinander verglichen. Die Resultate sind in folgenden Tabellen 1 – 4 zusammengestellt.

1. Versuch mit Galaktose ohne oder mit Cholsäure.

Aus den Versuchen A und B der Tabelle 1 erhellt, dass die Glykogenbildung aus Galaktose in der Leber durch die perorale Zufuhr von

Cholsäure gesteigert wird. Der Glykogengehalt der Leber bei Zufuhr von Galaktose allein beträgt durchschnittlich 1.545%, der bei Zufuhr von Galaktose mit Cholsäure wird mit 2.193% angegeben.

Der Glykogengehalt der Leber wird durch Zufuhr von Cholsäure durchschnittlich um 0.648% gesteigert. Er wird durch die Wirkung der Cholsäure somit durchschnittlich um 42% vermehrt.

Tabelle 1.

(A)

Datum	Körpergewicht vor u. nach dem Hunger		Lebergewicht (g)	%	Bemerkungen
2/Mai	2340	2000	43	1.725	Galaktose 3 g pro Kg
„	2320	2040	51	1.600	
„	2360	2080	44	1.413	
„	2410	2030	47	1.535	
„	2260	1950	46	1.413	
7/Juni	1950	1650	39	1.656	
„	2300	1750	36	1.474	
Durchschnittswert 1.545					

(B)

Datum	Körpergewicht vor u. nach dem Hunger		Lebergewicht (g)	%	Bemerkungen
4/Mai	2230	2000	43	2.238	Galaktose 3 g, Cholsäure 0.3 g pro Kg
„	2310	2040	40	2.032	
„	2280	2010	48	2.075	
„	2310	2080	51	2.593	
„	2280	1970	48	2.691	
21/Juni	2400	2090	43	2.025	
2/Juli	1930	1570	37	2.300	
Durchschnittswert 2.193					

2. Versuch mit Galaktose ohne oder mit Cholsäure bei einmaliger Zufuhr von Toluylendiamin.

Aus den Versuchen A und B der Tabelle 2 ersieht man, dass der Glykogengehalt der Leber bei Zufuhr von Galaktose mit Toluylendiamin (0.02 g pro Kg Körpergewicht) durchschnittlich 1.876% beträgt, während er bei Zufuhr von Galaktose mit Cholsäure und Toluylendiamin

sich durchschnittlich auf 2.208% beläuft. Die Glykogenbildung der Leber aus Galaktose wird durch die subkutane Zufuhr von Toluylendiamin (0.02 g pro Kg) gesteigert und zwar um 0.331%. Die Glykogenbildung aus Galaktose wird durch Zufuhr des Toluylendiamins somit um 21.43% vermehrt (vergleiche Tabelle 1). Aus diesen Daten ergibt sich, dass die Glykogenbildung der Leber aus Galaktose durch die Zufuhr von kleinen Mengen von Toluylendiamin gesteigert wird. Hier scheint mir das Toluylendiamin auf die Leberzellen bzw. die retikuloendothelialen Zellen reizend zu wirken.

Der Glykogengehalt der Leber bei Zufuhr von Galaktose mit Cholsäure und Toluylendiamin wird durchschnittlich mit 2.208%, der bei Zufuhr von Galaktose mit Cholsäure (siehe Tabelle 1) mit 2.193% angegeben, und zwar wird die die Glykogenbildung fördernde Wirkung der Cholsäure durch die Zufuhr von Toluylendiamin um 0.015% gesteigert, wenn auch die Steigerung nur ganz gering ist.

Wenn man die Versuche A und B der Tabelle 2 miteinander vergleicht, so findet man, dass die die Glykogenbildung fördernde Wirkung der Cholsäure durch Zufuhr von Toluylendiamin gesteigert wird, falls man es in kleiner Menge (0.02 g pro Kg) verabreicht.

3. Versuch mit Galaktose ohne oder mit Cholsäure bei 3-maliger Zufuhr von Toluylendiamin.

Der Glykogengehalt der Leber bei Zufuhr von Galaktose mit Toluylendiamin (0.03 g×3) beträgt durchschnittlich 1.0846%, der bei Zufuhr von Galaktose mit Cholsäure und Toluylendiamin (0.03 g×3) durchschnittlich 1.1985%, wie aus den Versuchen A und B der Tabelle 3 erhellt. Der Glykogengehalt der Leber bei Zufuhr von Galaktose mit

Tabelle 2.
(A)

Datum	Körpergewicht vor u. nach dem Hunger		Lebergewicht (g)	%	Bemerkungen
21/Mai	2350	2030	37	1.824	Galaktose 3 g, Toluylendiamin 1 mal subkutan
◇	2420	2030	47	1.987	
◇	2270	1900	43	1.863	
23	2020	1680	39	1.863	
◇	1900	1550	35	1.605	
◇	1950	1650	36	1.987	
31	1880	1590	36	1.973	
◇	2100	1640	38	1.906	
Durchschnittswert 1.876					

(B)

Datum	Körpergewicht vor u. nach dem Hunger		Lebergewicht (g)	%	Bemerkungen
22/Mai	2250	1870	37	2.363	Galaktose 3 g, Cholsäure 0.3 g pro Kg Toluylendiamin 1 mal subkutan
„	2120	1630	36	2.113	
„	1950	1620	35	2.613	
27	2100	1630	38	2.423	
„	2100	1700	40	2.300	
„	2400	2010	42	1.888	
„	2100	1710	35	2.116	
31	2350	2000	44	1.845	

Durchschnittswert 2.208

Toluylendiamin wird im Vergleiche zu dem bei Zufuhr von Galaktose allein (vergleiche Tabelle 1) durchschnittlich um 0.46% herabgesetzt und somit um 29.77% vermindert, während er bei Zufuhr von Galaktose mit Cholsäure und Toluylendiamin im Vergleiche zu dem bei Zufuhr von Galaktose und Cholsäure durchschnittlich um 0.094% herabgesetzt (vergleiche Tabelle 1) und zwar um 4.28% vermindert wird. Aus den Daten geht hervor, dass die Glykogenbildung der Leber aus Galaktose durch 3-malige Zufuhr von Toluylendiamin unter normal herabgesetzt wird, während sie bei Zufuhr von Cholsäure mit denselben Mengen von Toluylendiamin sich bedeutend weniger verringert.

Aus den Versuchen A und B der Tabelle 3 ergibt sich nämlich, dass der Glykogengehalt der Leber bei Zufuhr von Galaktose mit Cholsäure und Toluylendiamin ($0.03 \text{ g} \times 3$) im Vergleiche zu dem bei Zufuhr von Galaktose mit Toluylendiamin allein durchschnittlich um 0.114% gesteigert und zwar um 10.5% vermehrt wird. Die die Glykogenbildung fördernde Wirkung der Cholsäure wird durch 3-malige Zufuhr von Toluylendiamin somit noch erhalten.

4. Versuch mit Galaktose ohne oder mit Cholsäure bei 3-maliger Zufuhr von Tusche.

Der Glykogengehalt der Leber bei Zufuhr von Galaktose mit Tusche (3 mal) beläuft sich durchschnittlich auf 1.077%, der bei Zufuhr von Galaktose mit Cholsäure und Tusche (3 mal) durchschnittlich auf 1.443% wie aus den Versuchen A und B der Tabelle 4 hervorgeht.

Der Glykogengehalt der Leber bei Zufuhr von Galaktose mit Tusche wird, verglichen mit dem bei Zufuhr von Galaktose allein (siehe Tabelle 1), durchschnittlich um 0.468% herabgesetzt und zwar um 30.35% vermindert, während er bei Zufuhr von Galaktose mit Cholsäure

562 S. Fuzita: Über den Einfluss der Tusche und des Toluylendiamins

Tabelle 3.
(A)

Datum	Körpergewicht vor u. nach dem Hunger		Lebergewicht (g)	%	Bemerkungen
7/Juni	3010	2600	68	1.062	Galaktose 3 g, Toluylendiamin 3 mal subkutan je 1 Stunde
„	2100	1800	37	1.231	
10	2300	1960	45	0.974	
„	2250	1960	43	0.843	
„	2600	2320	45	1.106	
11	2380	2100	47	0.885	
16	1900	1520	33	1.038	
„	2000	1660	40	1.287	
„	2000	1600	34	1.175	
„	2030	1700	37	1.245	
Durchschnittswert 1.0846					

(B)

Datum	Körpergewicht vor u. nach dem Hunger		Lebergewicht (g)	%	Bemerkungen
7/Juni	2300	1890	45	1.106	Galaktose 3 g, Cholsäure 0.3 g, Toluylendiamin 3 mal subkutan je 1 Stunde
„	2100	1730	41	1.245	
11	2430	2050	49	0.923	
„	2100	1800	46	1.109	
15	1950	1530	36	1.350	
„	1840	1500	36	1.413	
17	1950	1650	37	1.313	
„	2330	1920	46	1.313	
„	2130	1800	34	1.238	
„	1930	1570	33	0.975	
Durchschnittswert 1.1985					

und Tusche, verglichen mit dem bei Zufuhr von Galaktose und Cholsäure, durchschnittlich um 0.75% herabgesetzt (siehe Tabelle 1) und zwar um 34.2% vermindert wird.

Diese Daten zeigen, dass die Glykogenbildung der Leber aus Galaktose durch 3-malige Zufuhr von Tusche unter normal herabgesetzt wird und zwar in der Weise, dass diese Herabsetzung sich stärker geltend macht als im Falle von Toluylendiamin, während die Glykogen-

bildung bei Zufuhr von Cholsäure mit derselben Menge von Tusche sich viel weniger als im Falle von Toluylendiamin verringert, obwohl sie auch unter normal herabgesetzt wird. Der Unterschied zwischen beiden Werten (B - A der Tabelle 4) beträgt 0.366%. Die Glykogenbildung der Leber aus Galaktose wird bei Zufuhr von Tusche durch die Mitzufuhr von Cholsäure somit um 34% gesteigert.

Aus den Daten ergibt sich, dass die die Glykogenbildung fördernde Wirkung der Cholsäure durch Tusche noch erhalten bleibt, wie es bei Toluylendiamin der Fall war, und dass die hemmende Wirkung für die die Glykogenbildung fördernde Eigenschaft der Cholsäure bei Zufuhr von Toluylendiamin viel stärker als bei der von Tusche eintritt (vergleiche Tabelle 3 und 4).

Altbekannt ist, dass die retikuloendothelialen Zellen in Leber, Milz und Knochenmark phagozytäre Eigenschaften besitzen. Sie nehmen die verschiedenen Fremdkörper in ihren Kreislauf auf, und durch die Speicherung der verschiedenen Stoffe, wie Tusche oder Toluylendiamin, kann man das retikuloendotheliale System blockieren, d. h. in einen Lähmungszustand versetzen. Wie bereits oben erwähnt, steht das retikuloendotheliale System in engem Zusammenhange mit der Glykogenbildung und dem Gallensäurestoffwechsel.

Es steht fest, dass die Gallensäurebildung der Leber durch Blockierung des retikuloendothelialen Systemes mit Tusche vermindert wird. Als Folge hiervon darf man wohl die herabgesetzte Glykogenbildung der Leber betrachten. Ebenso ist erwiesen, dass die Gallensäurezufuhr die Gallensäureausscheidung in der Galle und die Glykogenbildung der Leber fördert.

Durch die Untersuchungen von *Chikamori* (1931) ist bereits nachgewiesen worden, dass der Gallensäureverlust aus dem Organismus, wie etwa die Ableitung der Galle nach aussen eine allmählich verminderte Glykogenbildung der Leber zur Folge hat.

Und wie schon oben erwähnt, wird die durch Zufuhr von Tusche oder von Toluylendiamin herabgesetzte Glykogenbildung durch Gallensäurezufuhr bis zu einem gewissen Grade wieder hergestellt, obwohl hierbei die die Glykogenbildung fördernde Wirkung der Gallensäure nicht wie bei normal eintritt. Auf Grund der oben behandelten Tatsachen und Ergebnisse kann man zu dem Schlusse gelangen, dass die Glykogenbildung der Leber mit der Funktion des retikuloendothelialen Systemes in innigem Zusammenhange steht und dass die Herabsetzung der die Glykogenbildung der Leber fördernden Gallensäurewirkung, die durch Blockierung des retikuloendothelialen Systemes ausgelöst wird, höchst wahrscheinlich auf mangelhafte Gallensäurebildung in der Leber zurückzuführen ist.

564 S. Fuzita: Über den Einfluss der Tusche und des Toluylendiamins

Tabelle 4.
(A)

Datum	Körpergewicht vor u. nach dem Hunger		Lebergewicht (g)	%	Bemerkungen
16/Juni	2030	1720	41	1.313	Galaktose 3 g. Tusche-Los. 3 mal intravenos je 1 Stunde
„	2000	1620	37	1.185	
13/Aug	2290	1970	46	0.974	
„	2510	2260	48	1.039	
„	2270	1930	37	1.185	
„	2400	2130	46	0.906	
14	2610	2250	50	1.106	
„	2340	2000	39	1.245	
„	1940	1560	34	0.974	
„	2690	2400	48	0.844	
Durchschnittswert 1.077					

(B)

Datum	Körpergewicht vor u. nach dem Hunger		Lebergewicht (g)	%	Bemerkungen
16/Juni	2010	1570	39	1.106	Galaktose 3 g, Cholsäure 3 g, Tusche-Los. 3 mal intravenos je 1 Stunde
7/Juli	1800	1570	32	1.463	
„	1930	1630	43	1.413	
„	2090	1820	47	1.475	
„	2350	1850	48	1.413	
„	1950	1680	39	1.538	
9	1750	1510	38	1.413	
„	1970	1600	40	1.350	
„	2250	2030	50	1.600	
„	2000	1630	43	1.663	
Durchschnittswert 1.443					

Zusammenfassung.

1. Die die Glykogenbildung fördernde Eigenschaft der Gallensäure wird durch Zufuhr einer kleineren Menge von Toluylendiamin etwas gesteigert.

2. Die die Glykogenbildung der Leber fördernde Eigenschaft der

Gallensäure wird durch Zufuhr von Tusche und einer grösseren Menge von Toluylendiamin herabgesetzt. Diese Herabsetzung scheint mir auf der mangelnden Gallensäurebildung in der Leber zu beruhen.

Die retikuloendothelialen Zellen in der Leber stehen mit der die Glykogenbildung fördernden Eigenschaft der Gallensäure somit in engem Zusammenhange.

Literatur.

Amako, F., Iwasawa, H. u. Okamoto, Y.: Naikagakkai-Zasshi 14, 190, 1926. — *Chikamori, S.*: Okayama Igakkai-Zasshi 42, 1963, 1930. — *Chikamori, S.*: noch nicht publizierte Arbeit, 1931. — *Fuzita, S.*: Journ. of bioch. 12, 383, 1930. — *Kato, Y.*: Nihon Naikagakkai-Zasshi 11, 1097, 1923. — *Misaki, K.*: Journ. of bioch. 8, 235, 1927. — *Noma, A.*: Okayama Igakkai-Zasshi 38, S. 1073, 1185 u. 1310, 1926. — *Okamura, S.*: Arb. med. Univ. Okayama 2, 471 u. 505, 1931. — *Yonemura, S.*: Journ. of bioch. 7, 101, 1927.